

科学委員会 医薬品・バイオ製品合同専門部会

# 個別化医療の現状と論点

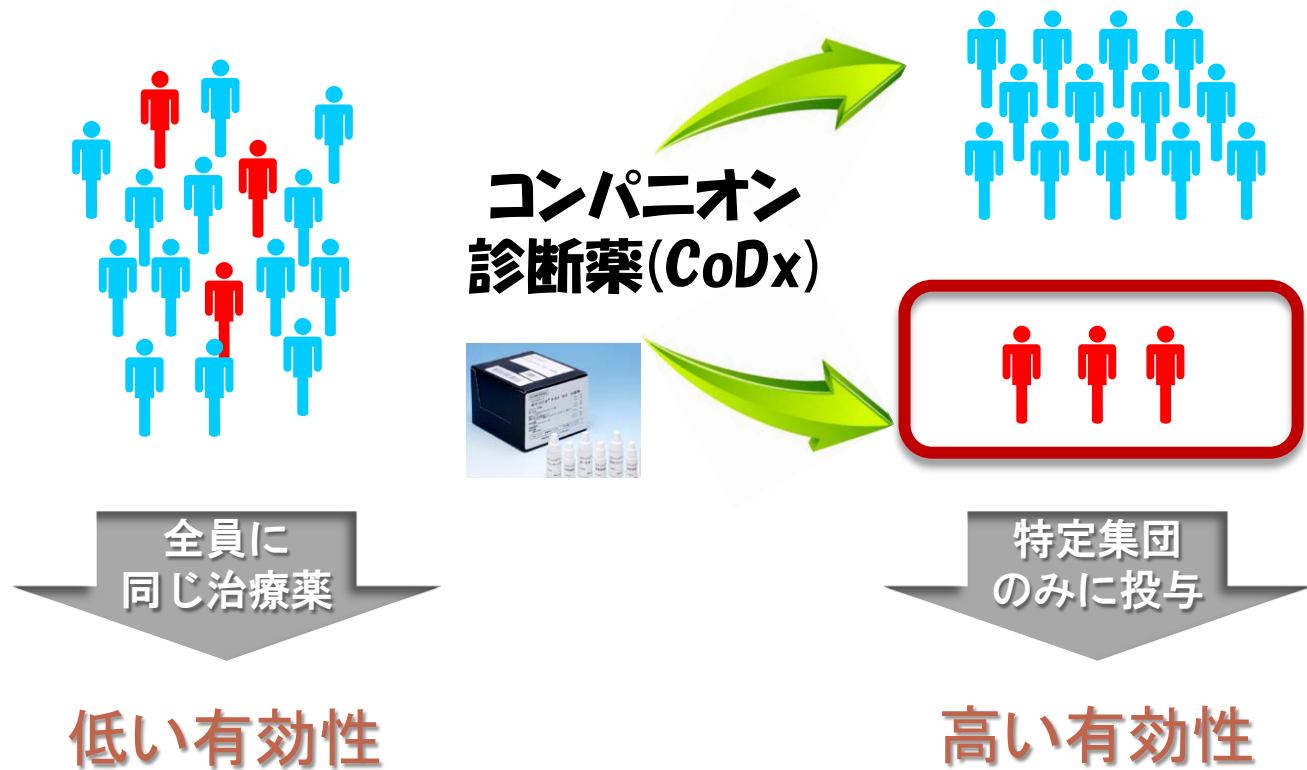
国立がん研究センター東病院  
臨床開発センター長

大津 敦

平成25年1月30日 医薬品医療機器総合機構

# がん分野の個別化医療

- 抗がん剤領域では分子標的薬 (Molecular-Targeted Drugs) が開発の主流
- 特定の患者集団のみに効果を有する薬剤の登場



# 個別化医療を目指した新薬 (CoDxと共に同時承認された最近の事例)

- FDA

- 2011年8月 **Crizotinib** とALK遺伝子検査(非小細胞肺癌)
- 2011年8月 **Vemurafenib** とBRAF-V600E遺伝子検査(黒色腫)

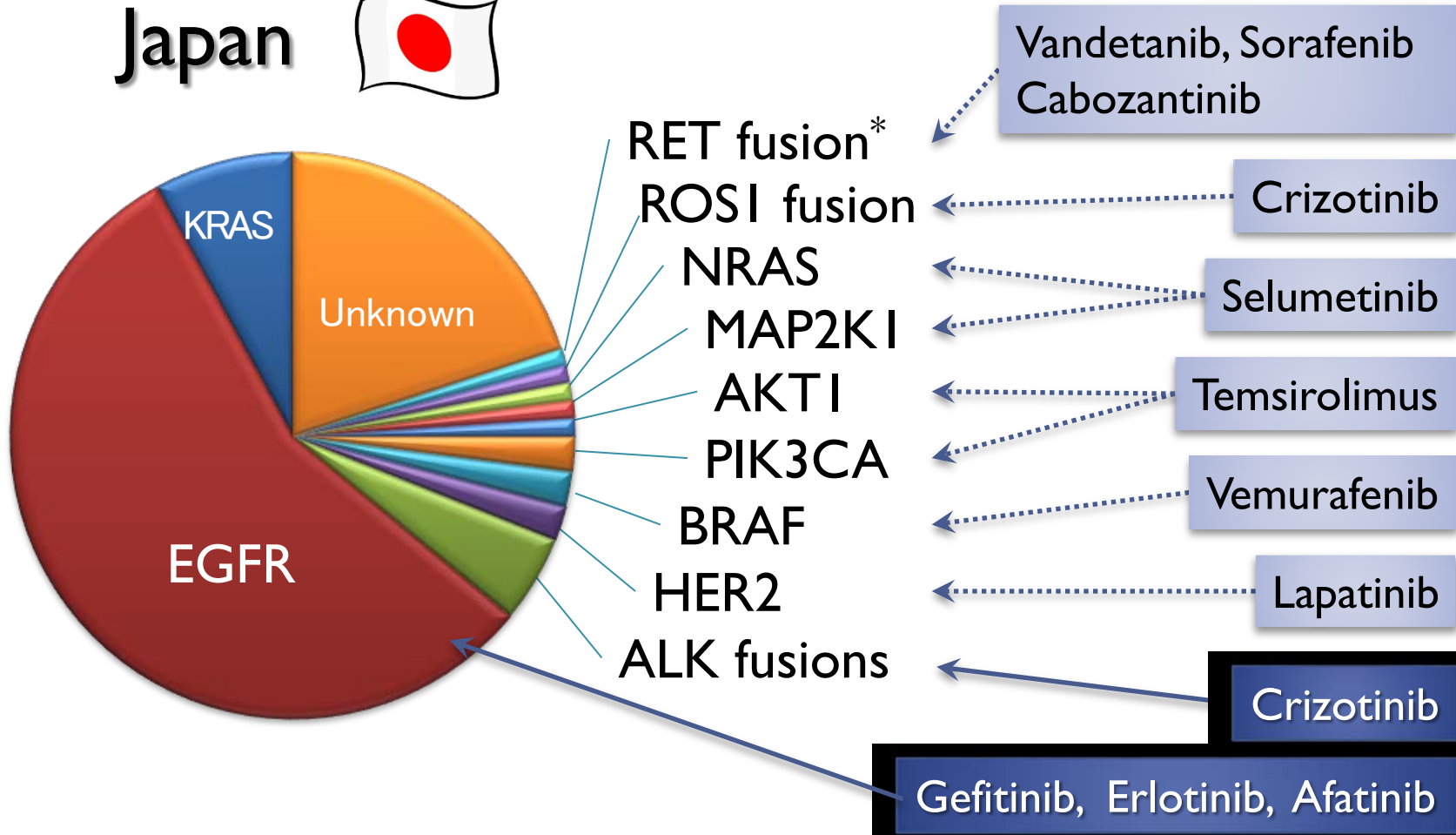
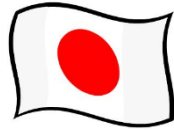
- PMDA

- 2012年3月 **Crizotinib** とALK遺伝子検査(非小細胞肺癌)
- 2012年3月 **Mogamulizumab** とCCR4遺伝子検査(成人T細胞白血病)

# 予想される今後の開発（肺癌）

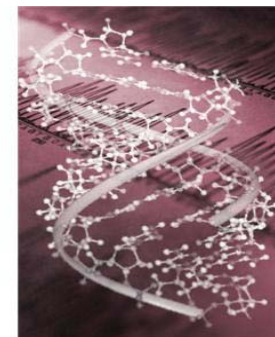
Approved and Potentially effective molecular targeting agents (肺腺癌)

Japan



\*Kohno T *et al.* Nature Medicine 18: 375-77, 2012

- 次世代DNAシーケンス解析の発展によって、癌種ごとのドライバー遺伝子の変異%が明らかに
- EGFR変異（肺癌）やKRAS変異（大腸癌）のような“高頻度”なものをターゲットとした薬剤開発の時代を経て、
- 今後、ALK融合陽性に対する Crizotinib に代表される“希少”遺伝子変異をターゲットとした薬剤開発の増加が見込まれる



## A phase II trial of Vandetanib for RET-fusion NSCLC

Study design: Open, single-arm, multicenter

Primary endpoint: 奏効率 (ORR)

Secondary endpoints: PFS, OS, DCR, 安全性

No. of subjects: 17例 (期待値ORR 60%, 閾値  
ORR 30%, 有意水準5%, 検出力80%)

Registration: 2年間 Follow-up: 1年間

Study Centers: 6施設

Sponsors: 厚生労働科学研究費補助金

- ・ 非小細胞肺癌の約1% (ALK融合陽性の約1/5) の頻度
- ・ 1500-2000例のスクリーニングが必要

# 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイドライン（日本）

[www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf](http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf)

- 延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

## <例外>

- 科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合は、この限りではない。
- 第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。
- 希少疾病用医薬品（法第77条の2の規定）に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。

# 米国における現状

- 投与対象が遺伝子異常により限定されている抗がん剤(最近3年間, 固形癌)

一般名	効能・効果	承認年	オーファン薬指定年
Afatinib	EGFR変異陽性の非小細胞肺癌	NDA申請中	2012
Dabrafenib	BRAF V600変異陽性のステージIIB-IVの黒色腫	NDA申請中	2011
Pertuzumab	HER2陽性転移性乳癌	2012	—
Afinitor	ホルモン陽性・HER2陰性乳癌	2012	—
Crizotinib	ALK陽性またはMET陽性またはROS陽性の非小細胞肺癌	2011 (ALK陽性)	2010
Vemurafenib	BRAF V600変異陽性のステージIIB-IVの黒色腫	2011	2010
Trastuzumab	HER2過剰発現の進行胃癌または胃食道接合部癌	2010	2009



# 米国における現状

- 希少疾病用医薬品（オーファン薬）指定を受けているものが多い
- 過去の“希少癌”に対する承認は、どのような開発試験に基くのか？
  - 主要評価項目，有効性の成績，症例数，ランダム化の有無，盲検化/プラセボの有無，ピボタル試験の本数 etc.
  - 初回承認/適応追加，承認後に課せられた義務，制度（迅速承認 etc.）活用の度合い etc.

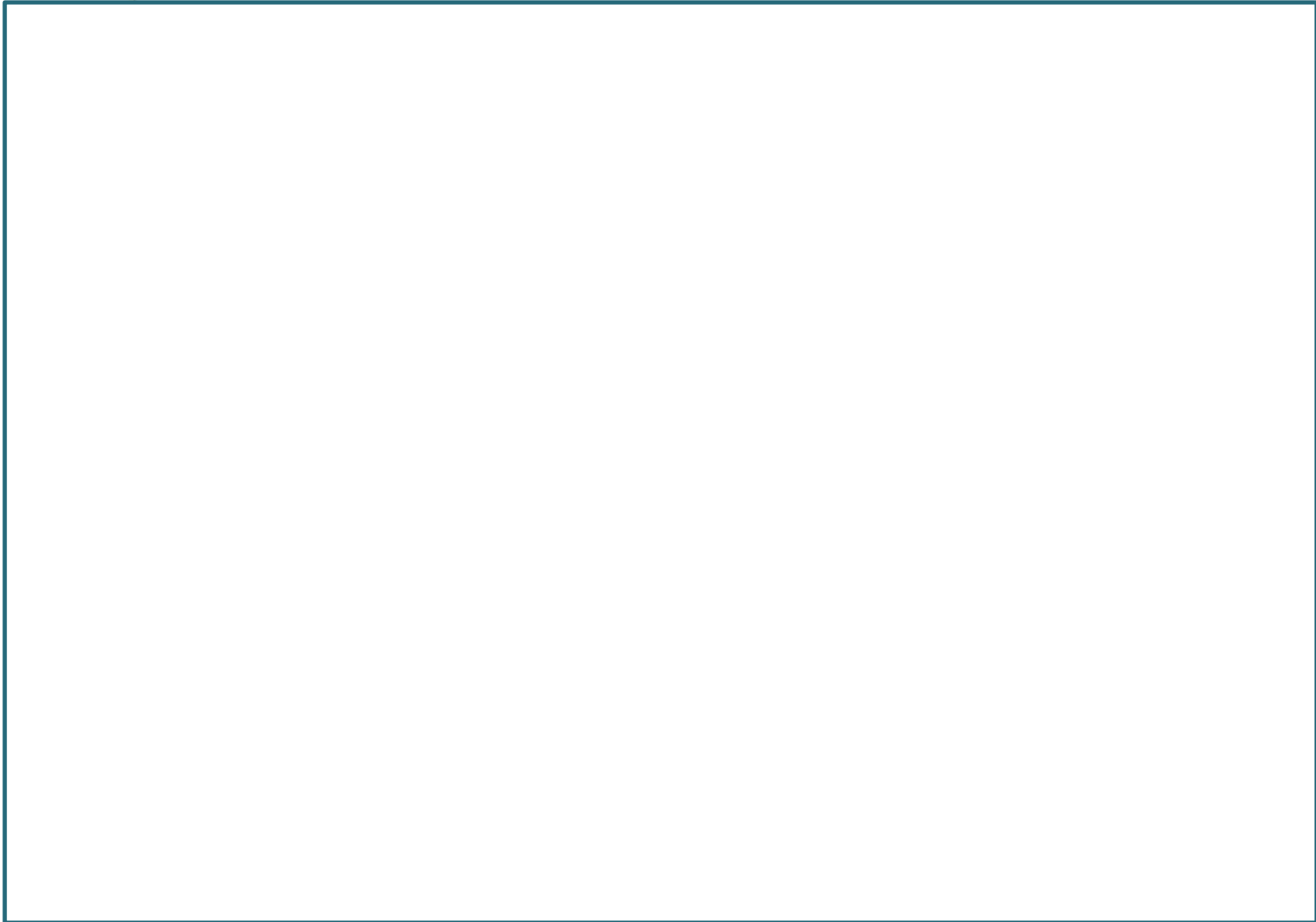
# 希少癌に対する承認審査のレビュー（欧米）

- FDA・EMAによる抗がん薬の審査
  - 1998.11 – 2012.12
  - 罹患率15人以下（10万人あたり）の癌種を対象
    - 5-15人：頭頸部癌，腎癌，多発性骨髄腫など
    - 1-5人：神経膠腫，ALK陽性肺癌，軟部肉腫，GISTなど
    - 1人以下：甲状腺髄様癌，膵神経内分泌腫瘍，マントル細胞リンパ腫，皮膚T細胞リンパ腫など

がん研究開発費24-B-2「がん個別化治療時代の開発試験のあり方に関する研究」

（主任研究者：国立がん研究センター東病院 山中 竹春）

# 希少癌に対する承認審査のレビュー（欧米）



# 今後検討すべき事項

- どのような条件下であれば、エビデンスレベルが劣る結果でも受け入れられるか？
  - ピボタル試験の本数
  - 症例数
  - 主要評価項目の種類, 評価時期
  - ランダム化の有無, 盲検化の有無
  - 推論の方法 (alphaを緩める? ベイズ流? 等々)
  - 安全性の情報 (初回承認と適応追加では状況が異なる)
  - 承認後に義務付けられる評価
  - 医療経済性の考慮
  - etc.
- 企業治験と医師主導治験の役割分担

# ABC試験 (Analyses of Biopsy samples for Cancer genomics)

研究代表者: 国立がん研究センター東病院 吉野孝之・土原一哉

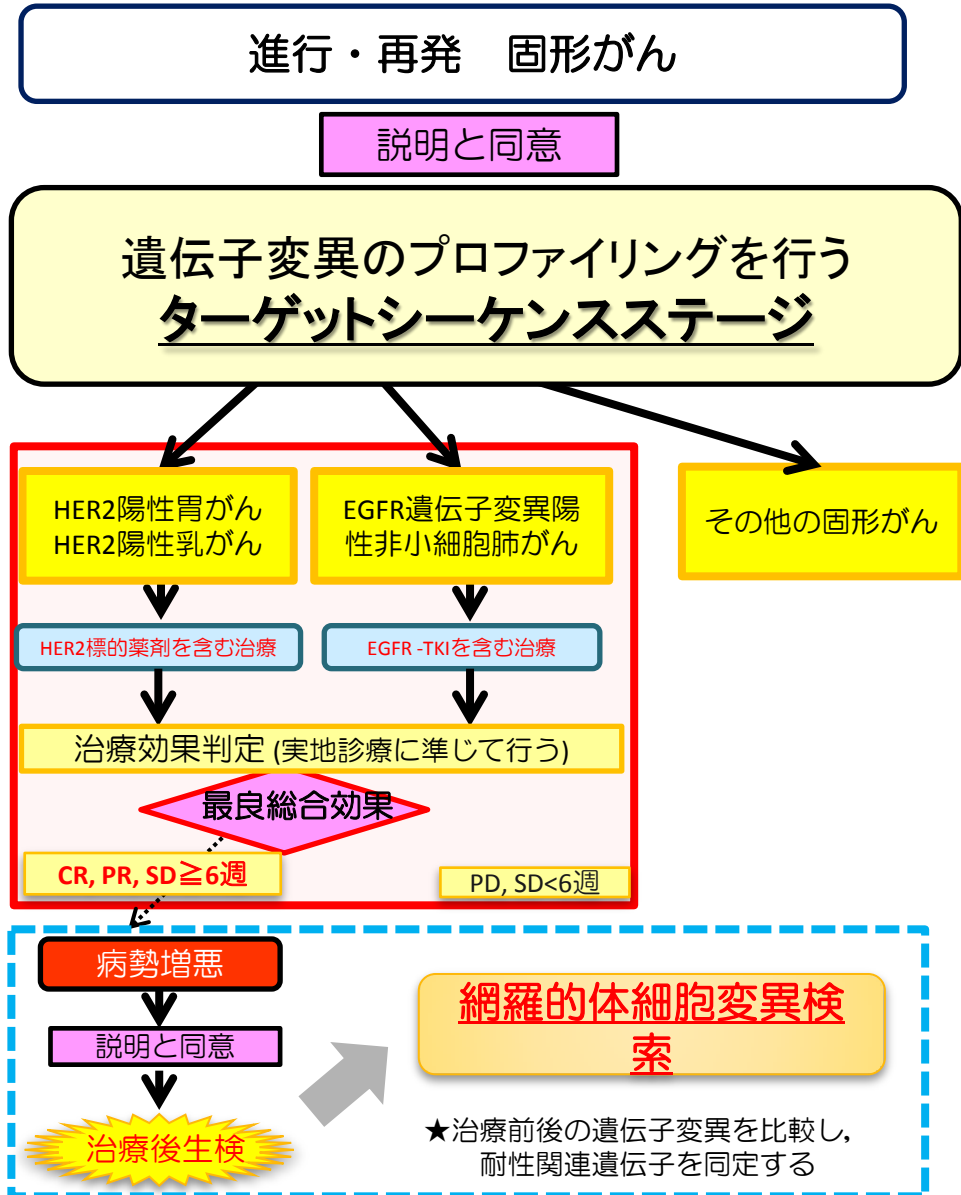
## 【目的】

切除不能・進行・再発固形がん患者のがん固有遺伝子プロファイリング(ターゲットシーケンスステージ)

分子標的薬に対する耐性機構を網羅的体細胞変異検索(網羅的体細胞変異検索ステージ)

## 【対象】(ターゲットシーケンスステージ)

- 1) 臨床的に切除不能・進行・再発固形がん(悪性リンパ腫も含む)と診断された患者。組織学的確認は必ずしも必要ではない
- 2) 同意取得時年齢20歳以上
- 3) 薬物療法を行うことが予定されている(内容は規定しない)
- 4) 生検可能病変を有する
- 5) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 6) ターゲットシーケンスが行えるだけの十分なDNA量が採取可能と判断される



# 個別化医療の基盤整備 (ABC study)

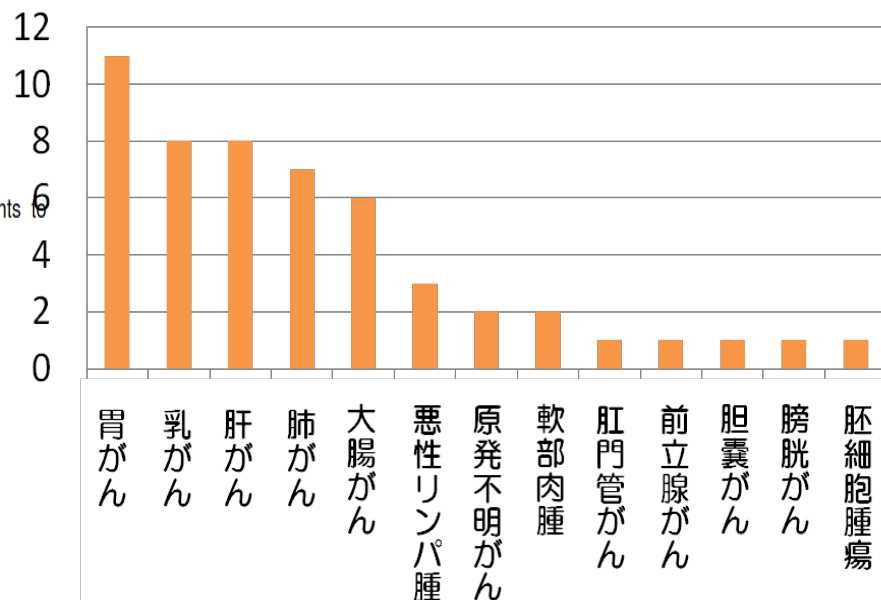
## Target Sequence

~400 genes, ~10,000 amplicons, one day

ABL1	ATM	BRD3	CD74	CIITA	DICER1	ETV4		
ABL2	NBN	NRAS	PCSK7	PRDM16	SDHD	SSX1	TFPT	
ACSL3	NCKIPSD	NSD1	PDE4DIP	PRF1	SEPT5	SSX2	TFRC	
ACSL6	NCOA1	FANCC	FNBP1	HIP1	IKZF1	KLF6	MDM4	MSH6
AFF1	NCOA2	FANCD2	FOXJ2	HIST1H4H	IL2	KLK2	MECOM	MSI2
AFF3	NCOA4	FANCE	FOXO1	HLF	IL21R	KRAS	MEN1	MSN
AFF4	NDEL	FANCF	FOXO3	HMGAI	IL6ST	KTNI	MET	MTCP1
AKAP9	NEK9	FANCG	FOXO4	HMGAI	IRF4	LASP1	MTF	MTOR
AKT1	NF1	FAS	FOXP1	HNF1A	ITGA10	LCK	MKLI	MUC1
AKT2	NF2	FBXW7	FSTL3	NRNPA2B	ITGA9	LCP1	MLF1	MUTYH
ALK	NFE2L2	FCGR2B	FUS	HOOK3	ITK	LHFP	MLH1	MYB
APC	NFIB	FCRL4	GAS7	HOXA11	JAK1	LIFR	MLL	MYC
ARHGAP4	NFKB2	FEV	GATA1	HOXA13	JAK2	LMO1	MLLT1	MYCL1
ARHGEP1	NIN	FGFR1	GATA2	HOXA9	JAK3	LMO2	MLLT10	MYCN
ARID1A	NKX2-1	FGFR1OP	GATA3	HOXC11	JAZF1	LPP	MLLT11	MYH11
ARNT	NLRP1	FGFR2	GMPS	HOXC13	JUN	LYL1	MLLT3	MYH9
ASPSR	NONO	FGFR3	GNAQ	HOXD11	KDMSA	MAF	MLLT4	MYST3
ASXL1	NOTCH1	FH	GNAS	HOXD13	KDMSB	MAFB	MLLT6	MYST4
ATF1	NOTCH2	FIP1L1	GOPC	HRAS	KDM6A	MALTI	MN1	
ATIC	NPML1	FLCN	GPC3	HSP90AA1	KDR	MAML2	MNX1	
	NRAA3	FLI1	GPHN	HSP90AB1	KDSR	MAP2K1	MPL	
		FLT1	GPR124	IDH1	KIAA1549	MAP2K4	MRE11A	
		FLT3	HERPUD1	IDH2	KIT	MDM2	MSH2	

がん腫別登録数 (12月5日現在, 52例のデータ)

- Developer Access Q1
- Commercial Launch Q2
- Detection of somatic variants  
~10% allele frequency
- Use with Ion 318™ Chip



ターゲットシーケンス解析による  
phase I への効率的な振り分け

# 臨床的解釈とレポート作成 臨床医へのフィードバック

## Ion Ampliseq Cancer Panel 1.0の検査結果

染色体番号 ↓	遺伝子名称 ↓	一般的な塩基 ↓		この症例で見つかった塩基 ↓		この部位のリード数 ↓			COSMIC ID ↓				
Chrom	Position	Gene Sym	Target ID	Type	Ploidy	Ref	Variant	Var Freq	P-value	Cov	Ref Cov	Var Cov	Hot Spot ID
chr3	178952085	PIK3CA	AMPL118..	SNP	Het	A	G						
chr3	178952085	PIK3CA	AMPL118..	SNP	Het	A	T						
chr4	1807894	FGFR3	AMPL411..	SNP	Hom	G	A						
chr4	55141055	PDGFRA	AMPL43181	SNP	Hom	A	G						
chr4	55972974	KDR	AMPL52386	SNP	Het	T	A						
chr5	112175770	APC	AMPL59934	SNP	Hom	G	A						
chr17	7577121	TP53	AMPL117..	SNP	Het	G	C						
chr17	7578442	TP53	AMPL226..	SNP	Het	T	C						



### ABC study ターゲットシーケンス レポート

**Registration ID:**  
**Biopsy Site:** Liver  
**Biopsy Complications:** None  
**Disease:** Hepatocellular carcinoma  
**Pathological Diagnosis:** Hepatocellular carcinoma, Edmondson's grade II

**Variant:**  
**1. CTNNB1**  
**COSMIC id :** 5664  
**genome\_mut\_syntax :** g.3:41266124A>G  
**cds\_mut\_syntax :** c.121A>G  
**aa\_mut\_syntax :** p.T41A (Substitution-Missense)  
**2. GNAS**  
**COSMIC id :** 27887  
**genome\_mut\_syntax :** g.20:57484420C>T  
**cds\_mut\_syntax :** c.601C>T  
**aa\_mut\_syntax :** p.R201C (Substitution-Missense)

**1. CTNNB1 Summary<sup>1</sup>**  
 Key downstream component of the canonical Wnt signaling pathway. In the absence of Wnt, forms a complex with AXIN1, AXIN2, APC, CSNK1A1 and GSK3B that promotes phosphorylation on N-terminal Ser and Thr residues and ubiquitination of CTNNB1 via BTRC and its subsequent degradation by the proteasome. In the presence of Wnt ligand, CTNNB1 is not ubiquitinated and accumulates in the nucleus, where it acts as a coactivator for transcription factors of the TCF/LEF family, leading to activate Wnt responsive genes. Involved in the regulation of cell adhesion. Activating mutations in CTNNB1 have oncogenic activity resulting in

dysplasia of bone, and some pituitary tumors.

(CTNNB1-mutation) cell lines<sup>6</sup>, ref.

↑  
染色体上の位置

↑  
Het: 片アレルの変異  
Hom: 両アレルの変異

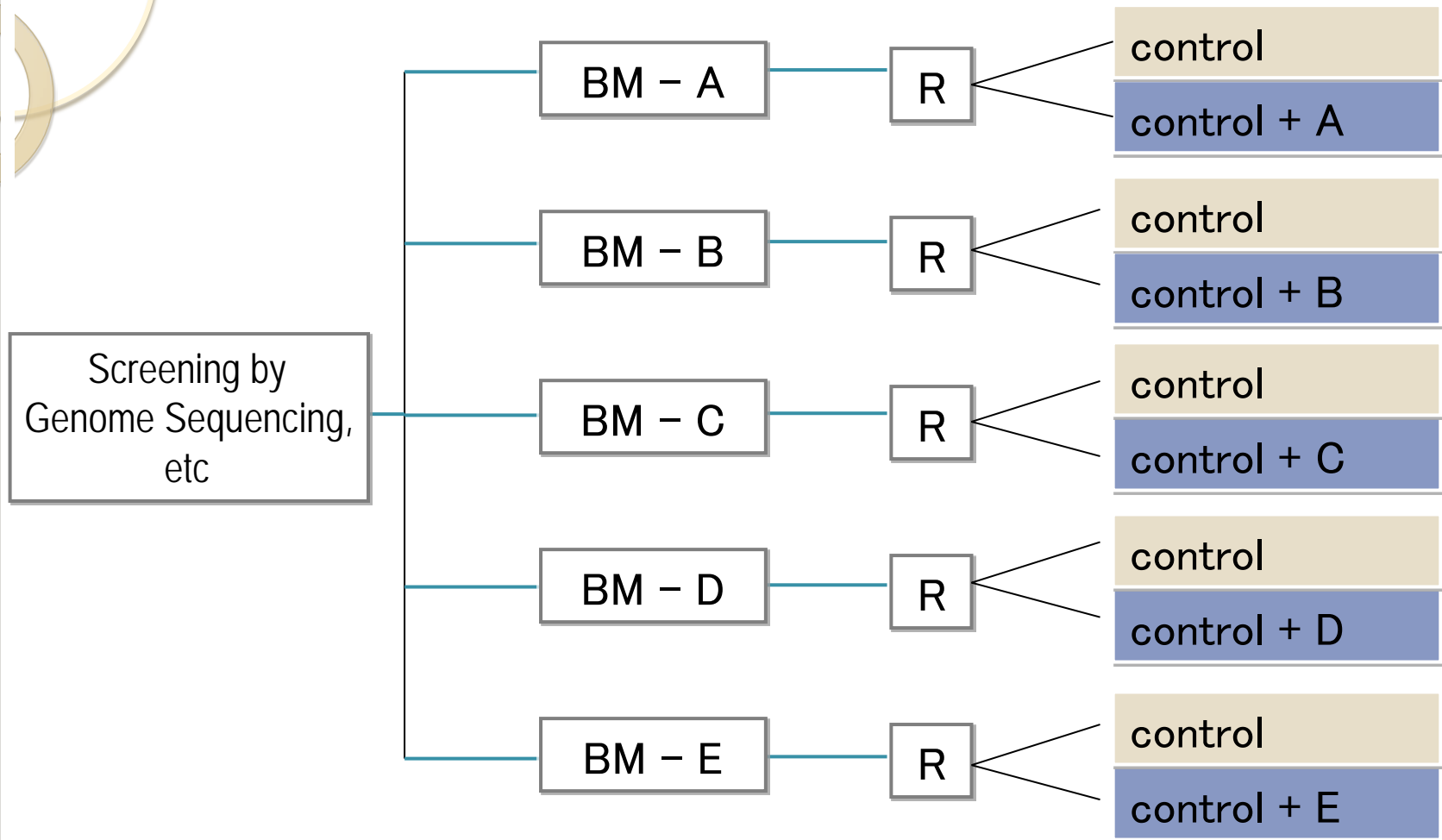
The screenshot shows the COSMIC database search results for the CTNNB1 mutation. The search criteria include 'Search Gene name, Mutation, Ploidy ID, Tissue, Sample...'. The results show the mutation details, including the COSMIC ID (5664), the gene name (CTNNB1), and the mutation type (SNP). The statistics section shows the number of samples, mutations, and papers associated with this mutation.

A collage of text snippets related to CTNNB1 mutations. The snippets include:
 

- ous tumor carcinomas,
- also in a degradation; enhances
- It gives transcripts
- ns. Some at their 5'
- genes and
- nscript is
- One of the
- script, are
- printing in
- a second
- protein -
- red, which
- a subunit,
- ay linking
- yclase and
- encoding
- type 1a,
- d, primary
- hereditary
- e-Albright
- c fibrous
- ched in S3
- 3 tumors<sup>5</sup>.
- AS#mut
- 6

Drug  
1. CTNNB1

# 開発治験デザインが大きく変わる？

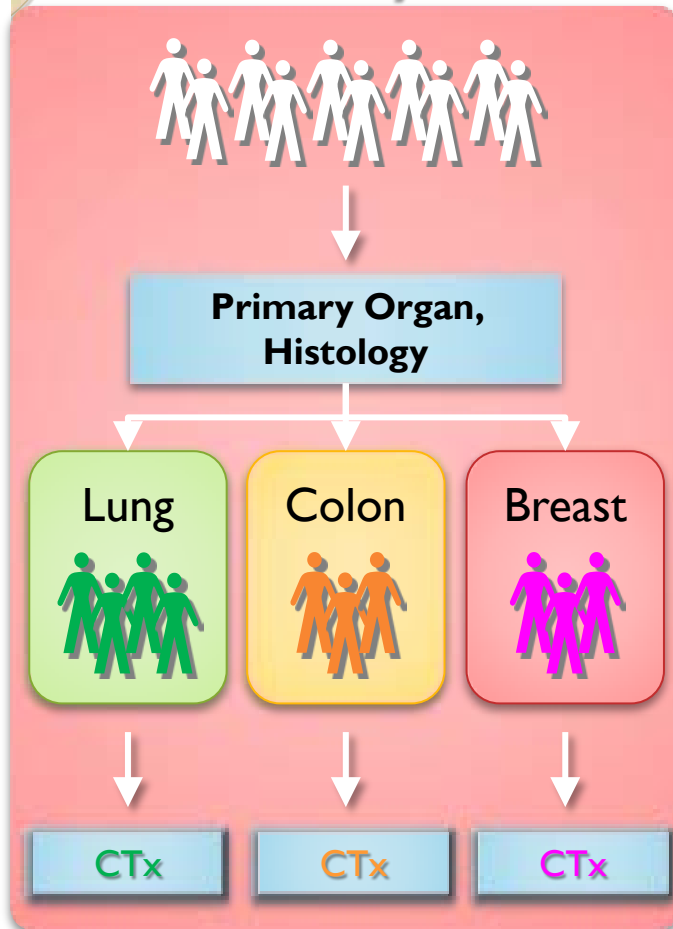


How do we overcome:  
designing protocol, regulatory guidelines, cost limitation, etc?



# 癌種横断的評価の可能性を検討する時代へ？

## Today



## Tomorrow

